

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
31. Juli 2003 (31.07.2003)

PCT

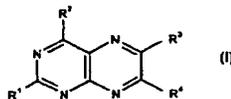
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/062240 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 475/08, A61K 31/505, A61P 35/00 (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): FAUSTUS FORSCHUNGS GIE. TRANSLATIONAL CANCER RESEARCH GMBH [DE/DE]; Grimmaische Strasse 2-4, 04109 Leipzig (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/00676 (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): EISENBRAND, Gerhard [DE/DE]; Gustav-Kirchhoff-Strasse 3, 69120 Heidelberg (DE). MERZ, Karl-Heinz [DE/DE]; Seebacher Strasse 45, 67098 Bad Dürkheim (DE).
- (22) Internationales Anmeldedatum: 23. Januar 2003 (23.01.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 102 02 468.5 23. Januar 2002 (23.01.2002) DE (74) Anwalt: GRÜNECKER, KINKELDEY, STOCKMAIR & SCHWANHÄUSSER; Maximilianstrasse 58, 80538 München (DE).

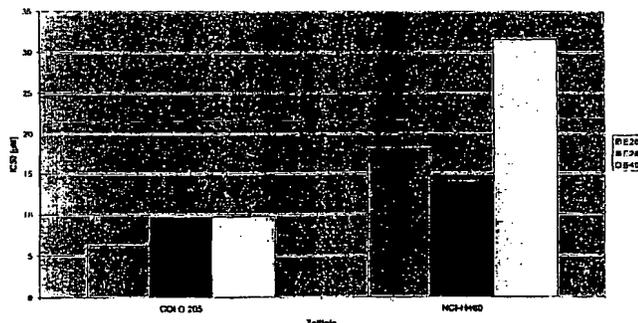
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PTERIDINE DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: PTERIDINDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG



In-vitro Results



(57) Abstract: The invention relates to compounds of general formula (I), in which R¹ represents a piperazino, p-phenylendiamine, 2,5-diazabicyclo-2.2.1-heptane, 2,5-diazabicyclo-2.2.2-octane, or 3,8-diazabicyclo-3.2.1-octane residue, each of which can be substituted with at least one substituent, R², R⁴, which are identical, represent a pyrrolidino, thiazolidine, oxazolidine, or imidazolidine residue, each of which can be substituted with at least one substituent, R³ represents an alkyl, alkoxy, alkylmercapto, or alkylamino residue, each of which can be substituted with at least one substituent, and the acid addition salts thereof. Said pteridine derivatives are suitable as phosphodiesterase inhibitors and therefore for the prophylaxis and/or therapy of thrombo-embolic, neuro-degenerating diseases, inflammatory diseases, asthmatic diseases, and hemato-oncological diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Verbindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R¹ einen Piperazino-, p-Phenylendiamino-, einen 2,5-Diazabicyclo-2.2.1-heptan-, 2,5-Diazabicyclo-2.2.2-octan- oder einen 3,8-Diazabicyclo-3.2.1-octan-rest bedeutet, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann, R², R⁴, die jeweils gleich sind, einen Pyrrolidino-, Thiazolidino-, Oxazolidino- oder Imidazolidinorest bedeuten, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann, R³

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

BEST AVAILABLE COPY

WO 03/062240 A1



(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,

TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

-- mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

einen Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto- oder einen Alkylaminorest bedeutet, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann, und deren Säureadditionssalze. Diese Pteridinderivate eignen sich zur Hemmung von Phosphodiesterasen und damit für die Prophylaxe und/oder Behandlung thrombo-embolischer, neurodegenerativer Erkrankungen, inflammatorischer Erkrankungen, asthmatischer Erkrankungen sowie hämato-onkologischer Erkrankungen.

Pteridinderivate, Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung

5 Die vorliegende Erfindung betrifft neue Pteridinderivate sowie Verfahren zu deren Herstellung. Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung dieser Pteridinderivate unter anderem zur Hemmung cAMP-spezifischer Phosphodiesterasen, zur Hemmung von Tumorwachstum, zur Prophylaxe thrombo-embolischer Erkrankungen, sowie zur Behandlung inflammatorischer,
10 neurodegenerativer Erkrankungen sowie von Asthma.

Merz et al. beschreiben bereits im *Journal of Medicinal Chemistry* 1998, 41, 4733-4743 die Herstellung von 7-Benzylamino-6-chlor-2-piperazino-4-pyrrolidinopteridin und Derivaten davon, welche frei von Stellungsisomeren
15 sind. Es wurde gezeigt, dass die hergestellten Verbindungen als Hemmstoffe der cyclischen Nucleotid-Phosphodiesterasen (PDEs) verwendet werden und das Wachstum von Tumorzellen hemmen können. Es zeigte sich bei den 6-chlorsubstituierten Pteridinen, dass für eine hohe Aktivität der heterocyclische Substituent in der 2-Stellung des Pteridinringsystems einen basischen Stickstoff
20 in der 4'-Stellung enthalten sollte, wie dies durch Piperazin dargestellt wird.

In der DE-A-3540952 werden 2-Piperazino-Pteridine beschrieben, die in der 6-Stellung mit einem Halogenatom, ausgewählt aus einem Fluor-, Chlor- oder Bromatom, substituiert sind. Es wurde gezeigt, dass diese Verbindungen die
25 PDE-Aktivität von Tumorzellen und von Humanthrombozyten in vitro hemmen konnten.

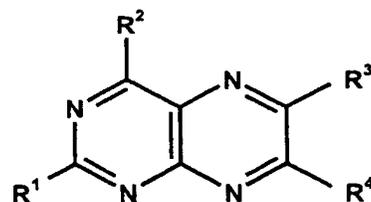
Die DE-A-3323932 offenbart ebenfalls 2-Piperazino-Pteridine sowie deren Hemmwirkung auf die Phosphodiesterase von Tumorzellen und Humanthrombozyten in vitro. Die darin beschriebenen Pteridine besitzen in der 4-Stellung eine Dialkylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder 1-Oxidthiomorpholinogruppe.
30

Weiterhin werden in der DE-A-3445298 Pteridine mit einer großen Anzahl an unterschiedlichen Substituenten in der 2-, 4-, 6- und 7-Stellung beschrieben, wobei sich Verbindungen mit einer 2-Piperazinogruppe am Pteridingerüst als Hemmstoffe für das Tumorwachstum eignen sowie antithrombotische und metastasenhemmende Eigenschaften aufweisen.

In der US-A-2,940,972 werden tri- und tetrasubstituierte Pteridinderivate offenbart, wobei allgemein Angaben gemacht werden, dass diese Pteridine wertvolle pharmakologische Eigenschaften, nämlich coronarerweiternde, sedative, antipyretische und analgetische Wirkungen aufweisen.

Es ist demnach die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Pteridinderivate auf einfache Art und Weise zur Verfügung zu stellen, die weiter verbesserte pharmakologische Eigenschaften insbesondere im Hinblick auf die Hemmung von PDEs, z.B. für die Prophylaxe und Behandlung thrombo-embolischer Erkrankungen, für die Behandlung inflammatorischer, neurodegenerativer und asthmatischer Erkrankungen und die Behandlung hämato-onkologischer Erkrankungen, aufweisen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch eine Verbindung der allgemeinen Formel (I)



(I)

worin

R^1 einen Piperazino-, p-Phenylendiamino-, einen 2,5-Diazabicyclo-[2.2.1]-heptan-, einen 2,5-Diazabicyclo-[2.2.2]-octanrest oder einen 3,8-Diazabicyclo-[3.2.1]-octanrest bedeutet, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann,

R^2 , R^4 , die jeweils gleich sind, einen Pyrrolidino-, Thiazolidino-, Oxazolidino- oder Imidazolidinorest bedeuten, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann,

5 R^3 einen Halogen-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest bedeutet, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann, oder einen Rest $-X-R^7$,

wobei

X O, S oder NR^8 bedeutet, und

10 R^7 einen Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest bedeutet, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann,

R^8 Wasserstoff, einen Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest bedeutet, der jeweils mit mindestens

15 einem Substituenten substituiert sein kann

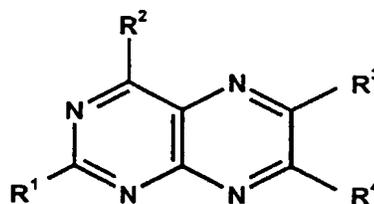
und deren Säureadditionssalze,

mit der Maßgabe, dass die Verbindung der allgemeinen Formel (I) nicht 6-Chloro-2-piperazino-4,7-dipyrrolidino-pteridin ist.

20

Weiterhin wird die Aufgabe gelöst durch eine Verbindung der allgemeinen Formel (I)

25



(I)

30 worin

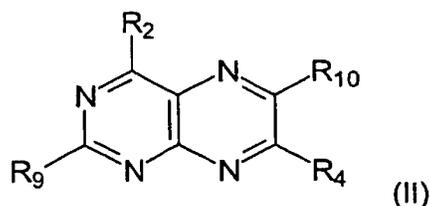
R^1 einen Piperazino-, p-Phenylendiamino-, einen 2,5-Diazabicyclo-[2.2.1]-heptan- oder einen 2,5-Diazabicyclo-[2.2.2]-octanrest bedeutet, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann,

R^2 , R^4 , die jeweils gleich sind, einen Pyrrolidino-, Thiazolidino-, Oxazolidino- oder Imidazolidinorest bedeutet, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann,

- 5 R^3 einen Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest bedeutet, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann, oder einen Rest $-X-R^7$,
wobei
X O, S oder NR^8 bedeutet, und
10 R^7 einen Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest bedeutet, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann
 R^8 Wasserstoff, einen Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest bedeutet, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann
15

und deren Säureadditionssalze.

- 20 Weiterhin wird die Aufgabe gelöst durch eine Verbindung der allgemeinen Formel (II),



worin

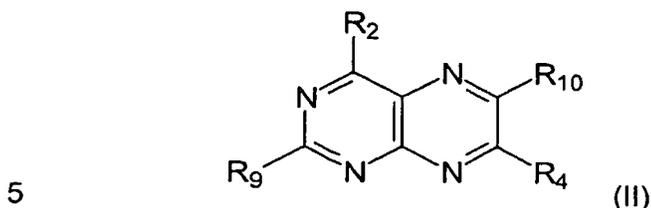
- 25 R_2 und R_4 , die jeweils gleich sind, einen Pyrrolidino-, Thiazolidino-, Oxazolidino- oder Imidazolidinorest bedeuten, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann, und
 R_9 und R_{10} Halogen sind,

mit der Maßgabe, dass die Verbindung der allgemeinen Formel (II) nicht

30

2,6-Dichlor-4,7-dipyrrolidino- pteridin ist.

Ferner wird die Aufgabe gelöst durch eine Verbindung der allgemeinen Formel (II),



worin

10 R_2 und R_4 , die jeweils gleich sind, einen Thiazolidino-, Oxazolidino- oder Imidazolidinorest bedeuten, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann, und R_9 und R_{10} Halogen sind.

Der Rest R^1 ist bevorzugt ein Piperazinorest.

15 Die Reste R^2 oder R^4 sind vorzugsweise Pyrrolidino-, Thiazolidino-, Oxazolidino- oder Imidazolidinoreste, insbesondere Pyrrolidino- oder Thiazolidinoreste.

20 Der Rest R^3 ist vorzugsweise ein C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl-, C_3 - C_6 -Cycloalkyl-, C_3 - C_6 -Cycloalkenyl- oder C_6 - C_{10} -Arylrest. Weiterhin ist R^3 vorzugsweise ein C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxy-, C_1 - C_6 -Alkylmercapto- oder ein C_1 - C_6 -Alkylaminorest. Besonders bevorzugt ist R^3 ein C_1 - C_3 -Alkylamino-, C_1 - C_3 -Alkoxy- oder C_1 - C_3 -Alkylmercaptoest. Insbesondere ist R^3 ein C_1 - C_3 -Alkoxy- oder C_1 - C_3 -Alkylmercaptoest, d.h. Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Methylmercapto-, Ethylmercapto- oder Propylmercapto-, insbesondere ein Methoxy- oder Methylmercaptoest. Wenn R^3 Halogen ist, sind Fluor, Chlor, Brom oder Iod und insbesondere Chlor oder Brom bevorzugt.

25

Die Reste R^1 bis R^4 können unabhängig voneinander mit mindestens einem, vorzugsweise einem bis drei Substituenten substituiert sein.

30

R^7 und R^8 sind unabhängig voneinander bevorzugt ein C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl-, C_3 - C_6 -Cycloalkyl-, C_3 - C_6 -Cycloalkenyl- oder C_6 - C_{10} -Arylrest, insbesondere ein C_1 - C_3 -Alkylrest.

5 In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^8 Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl.

Weiterhin sind R^9 und R^{10} bevorzugt unabhängig voneinander Chlor oder Brom.

10 Beispiele üblicher Substituenten beinhalten Halogen, insbesondere Cl, F oder Br, Hydroxy, Amino, Nitro, CN, CF_3 , C_1 - C_4 -Alkyl, insbesondere C_1 - C_3 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, insbesondere C_1 - C_3 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, insbesondere C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkoxy, C_2 - C_4 -Alkenyl, C_2 - C_4 -Alkinyl, Aryl, Heteroaryl, NR_5R_6 , $COOR_5$, $CONR_5R_6$, NR_5COR_6 , NR_5COOR_6 , $S(O)R_5$, SO_2R_5 , $SO_2NR_5R_6$, SO_3H ,

15

sowie mit einem oder mehreren Substituenten aus dieser Gruppe versehenes C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl, C_2 - C_4 -Alkinyl, Aryl oder Heteroaryl,

20 wobei

R^5 und R^6 unabhängig voneinander H, C_1 - C_4 -Alkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeuten oder einen C_3 - C_7 -Cycloalkylring oder C_3 - C_7 -Cycloalkenylring bilden können und der Ring gegebenenfalls ein - oder mehrere N-, O- und/oder S-Atome enthalten kann und/oder eine CH_2 -Gruppe oder mehrere CH_2 -Gruppen durch eine
25 oder mehrere C=O-Gruppen ersetzt sein kann.

Die Säureadditionssalze sind üblicherweise pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze. Beispiele davon beinhalten organische und anorganische Säureadditionssalze, wie Hydrochlorid, Hydrobromid, Phosphat, Nitrat, Perchlorat,
30 Sulfat, Citrat, Lactat, Tartrat, Maleat, Fumarat, Mandelat, Benzoat, Ascorbat, Cinnamat, Glycollat, Methansulfonat, Format, Malonat, Naphthalin-2-sulfonat, Salicylat und Acetat.

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zu Herstellung der oben genannten Verbindungen, umfassend die Schritte:

- 5 - Umsetzung von 2,4,6,7-Tetrachlorpteridin mit einer Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pyrrolidin, Thiazolidin, Oxazolidin und Imidazolidin;
- 10 - Umsetzung des erhaltenen Produktes mit einer Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Piperazin, p-Phenylendiamin, 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptan, 2,5-Diazabicyclo[2.2.2]octan und 3,8-Diazabicyclo-[3.2.1]-octan;
- 15 - Umsetzung des erhaltenen Produktes mit einer Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl-M, Alkenyl-M, Alkinyl-M, Cycloalkyl-M, Cycloalkenyl-M, Aryl-M, M-X-R⁷, oder Alkylformamid oder Dialkylformamid, insbesondere Natriumalkoholat, Natriumalkylthiolat oder Alkylformamid.

wobei

20 R⁷ einen Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest bedeutet, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann

X O, S oder NR⁸ bedeutet,

M Na oder Li ist, und

25 R⁸ Wasserstoff, einen Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest bedeutet, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) oder (II) können dabei auf verschiedene Art und Weise und unter üblichen Reaktionsbedingungen hergestellt werden.

30

Der Syntheseweg zur Gewinnung hochaktiver PDE-Hemmstoffe ist im Detail in Merz et al. 1998 beschrieben. Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass in Position 4 und 7 in gleicher Weise mit einem cyclischen fünfgliedrigen Amin, das auch ein weiteres Heteroatom enthalten kann, substituierte Pteridine min-

destens gleichgute oder bessere Hemmstoffe für PDE darstellen als die bisher beschriebenen 4,7-unterschiedlich substituierten Verbindungen. Diese neu gefundene, überraschende Eigenschaft ist von großem Vorteil, weil das Herstellungsverfahren für hoch aktive PDE-Hemmstoffe hierdurch signifikant vereinfacht wird. So lässt sich auf einfache Weise und in einem einzigen Schritt aus 2,4,6,7-Tetrachlorpteridin, das vorteilhafterweise als Rohprodukt unmittelbar eingesetzt werden kann, das 4,7-disubstituierte Derivat herstellen. In weiteren Umsetzungsschritten erfolgt dann die Substitution an Position 2 und nachfolgend an Position 6.

10

Die Ausgangsmaterialien, die für das erfindungsgemäße Verfahren eingesetzt werden, sind entweder kommerziell erhältlich oder können nach bekannten Verfahren aus kommerziell erhältlichen Verbindungen hergestellt werden.

15 Ferner wird die Aufgabe der vorliegenden Erfindung durch eine pharmazeutische Zusammensetzung gelöst, die diese Verbindung sowie einen pharmazeutisch akzeptablen Träger enthält.

Im folgenden wird die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung, die im folgenden auch als Arzneimittel bezeichnet wird, näher erläutert.

20

Das erfindungsgemäße Arzneimittel wird vor allem intravenös, aber auch in anderen Applikationsarten wie z.B. intramuskulär, intraarteriell, intraperitoneal, intrathekal, subkutan, oral, peroral oder auch topisch verabreicht. Bevorzugt ist die Verabreichung durch intravenöse Injektion oder intravenöse Infusion.

25

Das Arzneimittel wird nach an sich bekannten Verfahren hergestellt, wobei die erfindungsgemäße Verbindung als solche oder gegebenenfalls in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Trägerstoffen eingesetzt wird. Enthält das erfindungsgemäße Arzneimittel neben dem Wirkstoff pharmazeutische Trägerstoffe, beträgt der Wirkstoffgehalt dieser Mischung 0,1 bis 99,5, vorzugsweise 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung.

30

Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann in jeder geeigneten Formulierung an-

gewandt werden unter der Voraussetzung, dass die Ausbildung bzw. Aufrechterhaltung von ausreichenden Wirkstoffspiegeln gewährleistet ist. Das kann beispielsweise durch perorale oder parenterale Gabe in geeigneten Dosen erreicht werden. Vorteilhafterweise liegt die pharmazeutische Zubereitung des Wirkstoffs in Form von Einheitsdosen vor, die auf die gewünschte Verabreichung abgestimmt sind. Eine Einheitsdosis kann zum Beispiel eine Tablette, eine überzogene Tablette, eine Kapsel, ein Suppositorium oder eine gemessene Volumenmenge eines Pulvers, eines Granulates, einer Lösung, einer Emulsion oder einer Suspension sein.

10

Unter "Einheitsdosis" im Sinne der vorliegenden Erfindung wird eine physikalisch bestimmte Einheit verstanden, die eine individuelle Menge des aktiven Bestandteils in Kombination mit einem pharmazeutischen Träger enthält und deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder Vielfachen einer therapeutischen Einzeldosis entspricht. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben, einer drittel oder einer viertel Tagesdosis entspricht. Wenn für eine einzelne therapeutische Verabreichung nur ein Bruchteil, wie die Hälfte oder ein Viertel der Einheitsdosis benötigt wird, ist die Einheitsdosis vorteilhafterweise teilbar, z.B. in Form einer Tablette mit Bruchkerbe.

20

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können, wenn sie in Einheitsdosen vorliegen und für Applikationen z.B. am Menschen bestimmt sind, etwa 0,1 bis 500 mg, bevorzugt 10 bis 300 mg und insbesondere 50 bis 350 mg Wirkstoff enthalten.

25

Im allgemeinen werden in der Humanmedizin der oder die Wirkstoffe in einer Tagesdosis von 0,1 bis 5, vorzugsweise 1 bis 3 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 3 Einzelgaben zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse verabreicht. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe in Mengen von 0,1 bis 10, vorzugsweise 1 bis 5 mg/kg Körpergewicht. Bei einer oralen Behandlung können ähnliche Dosierungen zur Anwendung kommen.

30

Die therapeutische Verabreichung des erfindungsgemäßen Arzneimittels kann 1 bis 4 mal am Tage zu festgelegten oder variierenden Zeitpunkten erfolgen, z.B. jeweils vor den Mahlzeiten und/oder am Abend. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art, dem Körpergewicht und dem Alter der zu behandelnden Individuen, der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation der Arzneimittel sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muss. Es kann sich auch als zweckmäßig erweisen, die Arzneimittel nur einmalig oder im Abstand von mehreren Tagen zu verabreichen.

Die Festlegung der erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel bestehen in der Regel aus den erfindungsgemäßen Verbindungen und nichttoxischen, pharmazeutisch verträglichen Arzneimittelträgern, die als Zumischung oder Verdünnungsmittel, beispielsweise in fester, halbfester oder flüssiger Form oder als Umhüllungsmittel, beispielsweise in Form einer Kapsel, eines Tablettenüberzugs, eines Beutels oder eines anderen Behältnisses für den therapeutisch aktiven Bestandteil zur Anwendung kommen. Ein Trägerstoff kann z.B. als Vermittler für die Arzneimittelaufnahme durch den Körper, als Formulierungshilfsmittel, als Süßungsmittel, als Geschmackskorrigens, als Farbstoff oder als Konservierungsmittel dienen.

Zur peroralen Anwendung können z.B. Tabletten, überzogene Tabletten, Kapseln, z.B. aus Gelatine, dispergierbare Pulver, Granulate, wässrige und ölige Suspensionen, Emulsionen, Lösungen oder Sirupe kommen.

Tabletten können inerte Füllmittel, z.B. Stärken und -derivate, Lactose, mikrokristalline Cellulose (MCC), Cellulose und -derivate, Calciumcarbonat oder Natriumchlorid; Bindemittel, z.B. Stärken, Macrogole (PEGe), Polyvidon (PVP), Gelatine, Alginate oder Gummi arabicum; Gleitmittel, z.B. Magnesiumstearat, Stea-

- rinsäure, Talkum oder Silikonöl; Fließmittel, z.B. hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil); Zerfallsmittel, z.B. Stärken und -derivate oder Crospovidon (qPVP); Lösungsvermittler; Feuchthaltesubstanzen; Geschmackskorrigentien oder Farbstoffe enthalten. Sie können zusätzlich mit einem Überzug oder einem Mantel
- 5 versehen sein, der auch so beschaffen sein kann, dass er eine verzögerte Auflösung und Resorption der Arzneimittelzubereitung im Gastrointestinaltrakt bewirkt, so dass z.B. eine bessere Verträglichkeit, Protrahierung oder Retardierung erreicht wird.
- 10 Gelatinekapseln können den Arzneistoff vermischt mit einem festen, z.B. Lactose oder Mannitol, oder einem öligen, z.B. Oliven-, Erdnuss-, oder Sojabohnenöl, Verdünnungsmittel neben anderen Trägerstoffen enthalten.
- 15 Wässrige Suspensionen können unter anderem Suspendiermittel, z.B. Cellulosederivate, Natriumalginat, Polyvidon, Tragant oder Gummi arabicum; Dispergier- und Benetzungsmittel, z.B. Polyoxyethylenstearat, Heptadecaethylenoxycatanol, Polyoxyethylensorbitolmonooleat oder Lecithin; Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propylhydroxybenzoat; Geschmacksmittel; Süßungsmittel, z.B. Saccharose, Natriumcyclamat, Dextrose oder Invertzuckersirup, enthalten.
- 20 Ölige Suspensionen können z.B. Erdnuss-, Oliven-, Sesam-, Kokos- oder Paraffinöl und Verdickungsmittel, wie z.B. Bienenwachs, Hartparaffin oder Cetylalkohol; und ferner Hilfsstoffe wie z.B. Emulgatoren; Süßungsmittel, Geschmacksmittel; Konservierungsmittel und Antioxidantien enthalten.
- 25 In Wasser dispergierbare Pulver und Granulate können die erfindungsgemäße Verbindung z.B. in Mischung mit Dispergier-, Benetzungs- und Suspendiermitteln, z.B. den oben genannten, sowie mit Süßungsmitteln, Geschmacksmitteln und Farbstoffen enthalten.
- 30 Emulsionen können z.B. Oliven-, Erdnuss-, oder Paraffinöl neben Emulgiermitteln, wie z.B. Gummi arabicum, Tragant, Phosphatiden, Sorbitanmonooleat, Polyoxyethylensorbitanmonooleat, sowie Süßungsmittel, Geschmacksmittel sowie Konservierungsmittel enthalten.

Wässrige Lösungen können Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propylhydroxybenzoat; Verdickungsmittel; Geschmacksmittel; Süßungsmittel, z.B. Saccharose, Natriumcyclamat, Dextrose, Invertzuckersirup, sowie Farbstoffe
5 enthalten.

Zur parenteralen Anwendung der Arzneistoffe dienen steril injizierbare oder infundierbare, wässrige Lösungen, isotonische Salzlösungen oder sonstige Lösungen. Außerdem können z.B. sterile Emulsionen, Suspensionen oder Implantate zur Anwendung kommen, die auch so beschaffen sein können, dass eine
10 verzögerte Auflösung und Resorption der Arzneimittelzubereitung bewirkt wird, so dass z.B. eine bessere Verträglichkeit, Protrahierung oder Retardierung erreicht wird.

15 Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) kann unter anderem zur Hemmung cAMP-spezifischer Phosphodiesterasen, zur Hemmung von Tumorstadium, zur Prophylaxe thrombo-embolischer Erkrankungen, sowie zur Behandlung inflammatorischer, neurodegenerativer und asthmatischer Erkrankungen verwendet werden.

20

Figur 1: Darstellung der IC_{50} -Werte der Wachstumshemmung unter Verwendung der Verbindungen E288, E289 und E499 an den humanen Tumorzelllinien COLO 205 und NCI-H460.

25 Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

1.) *Herstellung von 2,6-Dichlor-4,7-dipyrrolidino-pteridin*

Zu einer Suspension von 2,4,6,7-Tetrachlorpteridin (4 g; 14,8 mmol) in 100 mL Dioxan tropft man bei Raumtemperatur innerhalb von 30 min eine Lösung von
5 Pyrrolidin (2,21 g; 31,1 mmol) und Triethylamin (3,15 g; 31,1 mmol) in 50 mL Dioxan. Das Gemisch wird noch 0,5 h gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit destilliertem Wasser gewaschen und über KOH getrocknet. Nach Flash-Chromatographie an Kieselgel 60 (0,040 – 0,063 mm), beim Einengen des Fließmittels (Essigester/Hexan 1:1)
10 kristallisiert das Produkt in hellgelben Kristallen. Ausbeute > 90% bezogen auf reines 2,4,6,7-Tetrachlorpteridin.

2.) *Herstellung von 6-Chlor -2-piperazino-4,7-dipyrrolidino -pteridin (E 499)*

15 394 mg (1,16 mmol) 2,6-Dichlor-4,7-dipyrrolidino-pteridin und 400 mg (4,64 mmol) Piperazin werden in 20 mL Dioxan suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird 1 h zum Rückfluss erhitzt und dann das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird mit 30 mL Wasser gründlich gewaschen, filtriert und über KOH getrocknet. Gelber Feststoff, Ausbeute 90%.

20

3.) *Herstellung von 6-Methoxy-2-piperazino-4,7-dipyrrolidino-pteridin (E 293)*

Zu einer Suspension von 200 mg E 499 in 50 mL Dioxan wird eine Lösung von 1 g Natrium in 10 mL Methanol gegeben. Das Gemisch wird unter Rühren 2 h
25 am Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird weitestgehend am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in 50 mL Wasser aufgenommen und das abgeschiedene Rohprodukt abfiltriert. Nach Flash-Chromatographie (EtOH + 2,5% Triethylamin) erhält man das Endprodukt als blass gelben Feststoff. Ausbeute 76%.

30

4.) *Herstellung von 2,6-Dichlor-4,7-dithiazolidino-pteridin*

Zu einer Suspension von 2,4,6,7-Tetrachlorpteridin (3,93 g, 14,6 mmol) in 100 mL Dioxan tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung von 2,73 g (30,6 mmol) Thiazolidin und 3,09 g (30,6 mmol) Triethylamin in 50 mL Dioxan. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Flash-Chromatographie an Kieselgel 60 (0.040 - 0.063 mm) kristallisiert das Produkt aus dem Fließmittel (Essigester : Hexan - 1 : 2). Hellgelbe Nadeln, Ausbeute > 90% bezogen auf reines 2,4,6,7-Tetrachlorpteridin.

5.) *Herstellung von 6-Chlor-2-piperazino-4,7-dithiazolidino-pteridin (E288)*

2,6-Dichlor-4,7-dithiazolidino-pteridin (644 mg; 1,72 mmol) und Piperazin (166 mg; 1,93 mmol) werden in 25 mL Dioxan suspendiert. Dazu gibt man Triethylamin (195 mg; 1,93 mmol) und erhitzt das Gemisch 5 h zum Rückfluss. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser gründlich gewaschen und getrocknet. Nach Flash-Chromatographie erhält man einen leuchtend gelben Feststoff: Ausbeute 80%.

6.) *Herstellung von 6-Methoxy-2-piperazino-4,7-Dithiazolidino-pteridin (E289)*

Zu einer Suspension von 6-Chlor-2-piperazino-4,7-dithiazolidino-pteridin (158 mg; 0,037 mmol) in 30 mL Dioxan tropft man eine Lösung von 800 mg Natrium in 8 mL Methanol und erhitzt das Gemisch 2 h zum Rückfluss. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand in 40 mL Wasser aufgenommen und das abgeschiedene Rohprodukt abfiltriert. Nach Flash-Chromatographie erhält man das Endprodukt als beigefarbenen Feststoff. Ausbeute 75%.

7.) *Herstellung von 6-Methylthio-2-piperazino-4,7-dipyrrolidino-pteridin (E 294)*

6-Chlor-2-piperazino-4,7-dipyrrolidino-pteridin (500 mg; 1.29 mmol) und Natriummethanthiolat (133 mg; 1,9 mmol) werden in 15 mL Hexamethylphosphorsäuretriamid suspendiert und 1,5 h auf 80 °C erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit 50 mL Wasser versetzt, der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Filtrat wird 3 mal mit je 75 mL Chloroform extrahiert. Die Chloroformphasen werden vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet, zur Trockne einrotiert und mit dem abfiltrierten Niederschlag vereinigt. Nach Flash-Chromatographie an Kieselgel (Fließmittel: Ethanol + 5% Triethylamin) wird das Fließmittel abrotiert, der Rückstand gründlich mit Wasser gewaschen, in 0,1 N HCl gelöst und mit 5% Ammoniaklösung ausgefällt. Hellgelber Feststoff. Ausbeute 55%.

15

8.) *Proliferationsassay*

Die Wachstumshemmung von Tumorzellen durch die erfindungsgemässen Verbindungen wurde an der humanen Zelllinie LXFL529L bestimmt. Als Proliferationsassay diente der Sulforhodamin B Assay wie er bei Skehan et al. (J. Natl. Cancer Inst. 82 (1990), 1107-1112) beschrieben worden ist.

Beispielsweise ergeben sich danach die folgenden IC₅₀-Werte [µM]:

6-Methoxy-2-piperazino-4,7-dipyrrolidino-pteridin:	3,4 ± 1,0
25 6-Methylthio-2-piperazino-4,7-dipyrrolidino-pteridin:	3,0 ± 0,3
6-Chlor-2-piperazino-4,7-dipyrrolidino-pteridin:	4,7 ± 0,4

Weitere in-vitro Resultate der erfindungsgemässen Verbindungen E288 (6-Chlor-2-piperazino-4,7-dithiazolidino-pteridin) und E289 (6-Methoxy-2-piperazino-4,7-Dithiazolidino-pteridin) werden im Folgenden im Vergleich zur E499 (6-Chloro-2-piperazino-4,7-dipyrrolidino-pteridin) zusammengefaßt (alle Angaben der IC₅₀-Werte sind in [µM] beschrieben).

30

	E288	E289	E499
COLO 205	6,19	9,64	9,75
NCI-H460	18,2	13,9	31,6

5

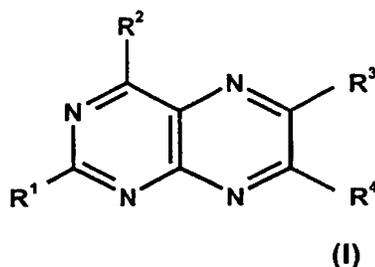
Das Antitumorspektrum der neuen Wirkstoffe ist breit, denn zusätzlich zum grosszelligen Lungenkarzinom LXFL529 sowie zum Colonkarzinom COLO 205 und Bronchialkarzinom NCI-H460 (Fig. 1/1) erwiesen sich auch weitere Tumorzellen als sensitiv im XTT Assay (Scudiero et al., Cancer Res. 48, (1988), 4827-4833) mit IC_{50} -Werten im unteren mikromolaren Bereich. Hierzu gehören die humanen Zelllinien A431 (Fibroblasten), OVCAR-3 (Ovarialkarzinom), BT-549 und MCF-7 (Mammakarzinom), SK-MEL-28 und SK-MEL-5 (Melanom), SW 620 und HCT-15 (Kolon), A549 (Lungenkarzinom) sowie die Glioblastomzelllinie C6 der Ratte.

15

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel (I)

5



10

worin

R^1 einen Piperazino-, p-Phenylendiamino-, einen 2,5-Diazabicyclo-[2.2.1]-heptan-, einen 2,5-Diazabicyclo-[2.2.2]-octanrest oder einen 3,8-Diazabicyclo-[3.2.1]-octanrest bedeutet, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann,

15

R^2, R^4 , die jeweils gleich sind, einen Pyrrolidino-, Thiazolidino-, Oxazolidino- oder Imidazolidinorest bedeuten, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann,

20

R^3 einen Halogen-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest bedeutet, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann, oder einen Rest $-X-R^7$, wobei

X O, S oder NR^8 bedeutet, und

25

R^7 einen Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest bedeutet, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann,

R^8 Wasserstoff, einen Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest bedeutet, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann,

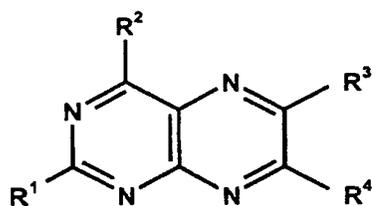
30

und deren Säureadditionssalze,

mit der Maßgabe, dass die Verbindung der allgemeinen Formel (I) nicht 6-Chloro-2-piperazino-4,7-dipyrrolidino-pteridin ist.

2. Verbindung der allgemeinen Formel (I)

5



(I)

10

worin

R¹ einen Piperazino-, p-Phenylendiamino-, einen 2,5-Diazabicyclo-[2.2.1]-heptan- oder einen 2,5-Diazabicyclo-[2.2.2]-octanrest bedeutet, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann,

15

R², R⁴, die jeweils gleich sind, einen Pyrrolidino-, Thiazolidino-, Oxazolidino- oder Imidazolidinorest bedeuten, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann,

20

R³ einen Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest bedeutet, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann, oder einen Rest -X-R⁷, wobei

25

X O, S oder NR⁸ bedeutet, und

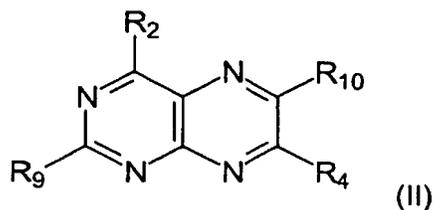
R⁷ einen Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest bedeutet, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann

30

R⁸ Wasserstoff, einen Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest bedeutet, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann

und deren Säureadditionssalze.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, worin R¹ einen Piperazinorest bedeutet.
4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R² und R⁴ einen Thiazolidino-, Oxazolidino- oder Imidazolidinorest bedeuten.
5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin R³ einen C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylmercapto- oder einen C₁-C₃-Alkylaminorest bedeutet.
6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin R³ Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methylmercapto, Ethylmercapto oder Propylmercapto bedeutet.
7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 und 3 bis 6, worin R³ Chlor oder Brom bedeutet.
8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin die Säureadditionssalze physiologisch verträgliche Säureadditionssalze anorganischer oder organischer Säuren darstellen.
9. Verbindung der allgemeinen Formel (II),



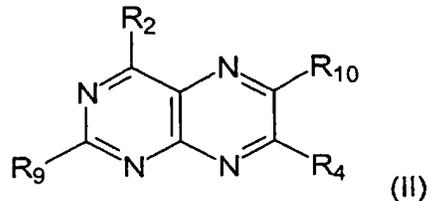
worin

- 25 R₂ und R₄ wie in Anspruch 1 definiert sind, und
R₉ und R₁₀ Halogen sind,

mit der Maßgabe, dass die Verbindung der allgemeinen Formel (II) nicht

- 30 2,6-Dichlor-4,7-dipyrrolidino- pteridin ist.

10. Verbindung der allgemeinen Formel (II),



5

worin

R_2 und R_4 , die jeweils gleich sind, einen Thiazolidino-, Oxazolidino- oder Imidazolidinorest bedeuten, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann, und R_9 und R_{10} Halogen sind.

10

11. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend die Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 sowie eine oder mehrere pharmazeutisch akzeptable Träger.

15

12. Verwendung der Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Hemmung cAMP-spezifischer Phosphodiesterasen.

20

13. Verwendung der Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Behandlung und/oder Prophylaxe hämato-onkologischer Erkrankungen, neurodegenerativer Erkrankungen, inflammatorischer Erkrankungen, thromboembolischer Erkrankungen, oder asthmatischer Erkrankungen.

25

14. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, umfassend die Schritte:

- Umsetzung von 2,4,6,7-Tetrachlorpteridin mit einer Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pyrrolidin, Thiazolidin, Oxazolidin und Imidazolidin;
- Umsetzung des erhaltenen Produktes mit einer Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Piperazin, p-Phenylendiamin, 2,5-

30

Diazabicyclo[2.2.1]-heptan, 2,5-Diazabicyclo[2.2.2]octan und 3,8-Diazabicyclo[3.2.1]octan ;

- 5 - Umsetzung des erhaltenen Produktes mit einer Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl-M, Alkenyl-M, Alkinyl-M, Cycloalkyl-M, Cycloalkenyl-M, Aryl-M, M-X-R⁷, Alkylformamid, Dialkylformamid, insbesondere Natriumalkoholat, Natriumalkylthiolat und Alkylformamid,

wobei

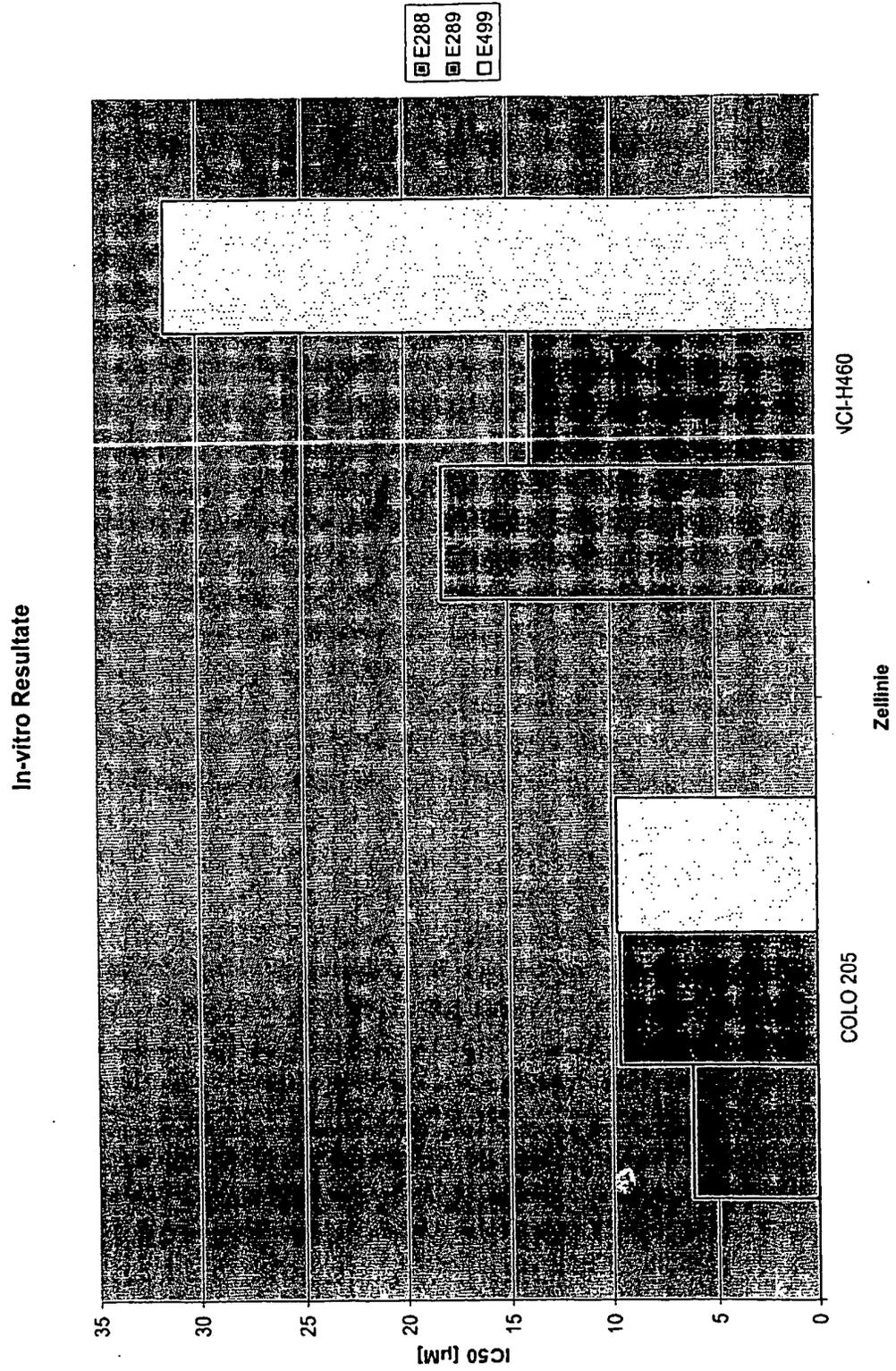
10 R⁷ einen Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest bedeutet, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann,

X O, S oder NR⁸ bedeutet,

M Na oder Li ist, und

15 R⁸ Wasserstoff, einen Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest bedeutet, der jeweils mit mindestens einem Substituenten substituiert sein kann.

Figur 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten at Application No

PCT/EP 03/00676

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D475/08 A61K31/505 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	K.-H. MERZ ET AL.: "Synthesis of 7-Benzylamino-6-chloro-2-piperazino-4-pyrrolidinopteridine and Novel Derivatives Free of Positional Isomers. Potent Inhibitors of cAMP-Specific Phosphodiesterase and of Malignant Tumor Cell Growth" J. MED. CHEM., vol. 41, no. 24, 1998, pages 4733-4743, XP002239611 cited in the application table 2	1-14
Y	DE 35 40 952 A (DR. KARL THOMAE GMBH) 21 May 1987 (1987-05-21) cited in the application claims 1-14	1-14



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 April 2003

Date of mailing of the international search report

14/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP 03/00676

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 33 23 932 A (DR. KARL THOMAE GMBH) 10 January 1985 (1985-01-10) cited in the application claims 1-15 ---	1-14
Y	DE 34 45 298 A (DR. KARL THOMAE GMBH) 12 June 1986 (1986-06-12) cited in the application claims 1-16 ---	1-14
Y	US 2 940 972 A (J. ROCH) 14 June 1960 (1960-06-14) cited in the application claims 1-9 ---	1-14
Y	DE 38 33 393 A (DR. KARL THOMAE GMBH) 5 April 1990 (1990-04-05) claims 1-12 ---	1-14
Y	D. MARKO ET AL.: "Intracellular localization of 7-benzylamino-6-chloro-2-piperazino-4-pyrrolidino-pteridine in membrane structures impeding the inhibition of cytosolic cyclic AMP-specific phosphodiesterase" BIOCHEM. PHARMACOL., vol. 63, no. 4, 2002, pages 669-676, XP002239612 table 1 ---	1-14
Y	B. WAGNER ET AL.: "7-Benzylamino-6-chloro-2-piperazino-4-pyrrolidino-pteridine, a potent inhibitor of cAMP-specific phosphodiesterase, enhancing nuclear protein binding to the CRE consensus sequence in human tumour cells" BIOCHEM. PHARMACOL., vol. 63, no. 4, 2002, pages 659-668, XP002239613 figures 1,2 -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/00676

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3540952	A	21-05-1987	CA 1337813 A1 DE 3540952 A1	26-12-1995 21-05-1987
DE 3323932	A	10-01-1985	DE 3323932 A1 AT 39253 T AU 565105 B2 AU 3009284 A CA 1233179 A1 DD 229990 A5 DE 3475620 D1 DK 316284 A ,B, EP 0134922 A1 ES 8503352 A1 ES 8601205 A1 FI 842622 A ,B, GB 2143232 A ,B HU 34487 A2 IL 72265 A JP 60025991 A NO 842631 A ,B, NZ 208725 A PH 22493 A ZA 8404968 A	10-01-1985 15-12-1988 03-09-1987 03-01-1985 23-02-1988 20-11-1985 19-01-1989 03-01-1985 27-03-1985 01-06-1985 16-02-1986 03-01-1985 06-02-1985 28-03-1985 31-08-1987 08-02-1985 03-01-1985 28-10-1988 12-09-1988 26-03-1986
DE 3445298	A	12-06-1986	DE 3445298 A1 AU 576924 B2 AU 5123285 A CA 1252783 A1 DK 572685 A ,B, EP 0185259 A2 ES 8707238 A1 FI 854862 A ,B, GR 852996 A1 IL 77294 A JP 61140585 A NO 854965 A ,B, NZ 214522 A PH 24451 A PT 81650 A ,B ZA 8509462 A	12-06-1986 08-09-1988 19-06-1986 18-04-1989 13-06-1986 25-06-1986 01-10-1987 13-06-1986 16-04-1986 28-02-1989 27-06-1986 13-06-1986 28-07-1988 25-06-1990 01-01-1986 29-07-1987
US 2940972	A	14-06-1960	NONE	
DE 3833393	A	05-04-1990	DE 3833393 A1 AT 106728 T AU 620645 B2 AU 4174989 A DD 299062 A5 DE 58907824 D1 DK 480489 A EP 0362645 A2 ES 2056174 T3 FI 894615 A ,B, HU 208486 B HU 52504 A2 IL 91814 A JP 2256676 A MX 9203034 A1	05-04-1990 15-06-1994 20-02-1992 05-04-1990 26-03-1992 14-07-1994 02-04-1990 11-04-1990 01-10-1994 02-04-1990 29-11-1993 28-07-1990 27-02-1994 17-10-1990 01-07-1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/00676

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3833393	A	NO 893879 A ,B, NZ 230833 A PT 91836 A ,B SU 1720491 A3 ZA 8907414 A	02-04-1990 28-05-1991 30-04-1990 15-03-1992 26-06-1991

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D475/08 A61K31/505 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTER GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	K.-H. MERZ ET AL.: "Synthesis of 7-Benzylamino-6-chloro-2-piperazino-4-pyrroloindolopteridine and Novel Derivatives Free of Positional Isomers. Potent Inhibitors of cAMP-Specific Phosphodiesterase and of Malignant Tumor Cell Growth" J. MED. CHEM., Bd. 41, Nr. 24, 1998, Seiten 4733-4743, XP002239611 in der Anmeldung erwähnt Tabelle 2	1-14
Y	DE 35 40 952 A (DR. KARL THOMAE GMBH) 21. Mai 1987 (1987-05-21) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-14	1-14
	--- -/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* & * Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. April 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

14/05/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Herz, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 33 23 932 A (DR. KARL THOMAE GMBH) 10. Januar 1985 (1985-01-10) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-15 ---	1-14
Y	DE 34 45 298 A (DR. KARL THOMAE GMBH) 12. Juni 1986 (1986-06-12) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-16 ---	1-14
Y	US 2 940 972 A (J. ROCH) 14. Juni 1960 (1960-06-14) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-9 ---	1-14
Y	DE 38 33 393 A (DR. KARL THOMAE GMBH) 5. April 1990 (1990-04-05) Ansprüche 1-12 ---	1-14
Y	D. MARKO ET AL.: "Intracellular localization of 7-benzylamino-6-chloro-2-piperazino-4-pyr- rolidino-pteridine in membrane structures impeding the inhibition of cytosolic cyclic AMP-specific phosphodiesterase" BIOCHEM. PHARMACOL., Bd. 63, Nr. 4, 2002, Seiten 669-676, XP002239612 Tabelle 1 ---	1-14
Y	B. WAGNER ET AL.: "7-Benzylamino-6-chloro-2-piperazino-4-pyr- rolidino-pteridine, a potent inhibitor of cAMP-specific phosphodiesterase, enhancing nuclear protein binding to the CRE consensus sequence in human tumour cells" BIOCHEM. PHARMACOL., Bd. 63, Nr. 4, 2002, Seiten 659-668, XP002239613 Abbildungen 1,2 -----	1-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern les Aktenzeichen

PCT/EP 03/00676

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 3540952	A	21-05-1987	CA	1337813 A1	26-12-1995
			DE	3540952 A1	21-05-1987
DE 3323932	A	10-01-1985	DE	3323932 A1	10-01-1985
			AT	39253 T	15-12-1988
			AU	565105 B2	03-09-1987
			AU	3009284 A	03-01-1985
			CA	1233179 A1	23-02-1988
			DD	229990 A5	20-11-1985
			DE	3475620 D1	19-01-1989
			DK	316284 A ,B,	03-01-1985
			EP	0134922 A1	27-03-1985
			ES	8503352 A1	01-06-1985
			ES	8601205 A1	16-02-1986
			FI	842622 A ,B,	03-01-1985
			GB	2143232 A ,B	06-02-1985
			HU	34487 A2	28-03-1985
			IL	72265 A	31-08-1987
			JP	60025991 A	08-02-1985
			NO	842631 A ,B,	03-01-1985
			NZ	208725 A	28-10-1988
			PH	22493 A	12-09-1988
			ZA	8404968 A	26-03-1986
DE 3445298	A	12-06-1986	DE	3445298 A1	12-06-1986
			AU	576924 B2	08-09-1988
			AU	5123285 A	19-06-1986
			CA	1252783 A1	18-04-1989
			DK	572685 A ,B,	13-06-1986
			EP	0185259 A2	25-06-1986
			ES	8707238 A1	01-10-1987
			FI	854862 A ,B,	13-06-1986
			GR	852996 A1	16-04-1986
			IL	77294 A	28-02-1989
			JP	61140585 A	27-06-1986
			NO	854965 A ,B,	13-06-1986
			NZ	214522 A	28-07-1988
			PH	24451 A	25-06-1990
			PT	81650 A ,B	01-01-1986
			ZA	8509462 A	29-07-1987
US 2940972	A	14-06-1960	KEINE		
DE 3833393	A	05-04-1990	DE	3833393 A1	05-04-1990
			AT	106728 T	15-06-1994
			AU	620645 B2	20-02-1992
			AU	4174989 A	05-04-1990
			DD	299062 A5	26-03-1992
			DE	58907824 D1	14-07-1994
			DK	480489 A	02-04-1990
			EP	0362645 A2	11-04-1990
			ES	2056174 T3	01-10-1994
			FI	894615 A ,B,	02-04-1990
			HU	208486 B	29-11-1993
			HU	52504 A2	28-07-1990
			IL	91814 A	27-02-1994
			JP	2256676 A	17-10-1990
			MX	9203034 A1	01-07-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/00676

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 3833393 A		NO 893879 A ,B,	02-04-1990
		NZ 230833 A	28-05-1991
		PT 91836 A ,B	30-04-1990
		SU 1720491 A3	15-03-1992
		ZA 8907414 A	26-06-1991

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ~~FADED TEXT OR DRAWING~~
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- GRAY SCALE DOCUMENTS
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (US-770)